

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

**A61B 5/00**

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99807404.7

[43]公开日 2001 年 10 月 3 日

[11]公开号 CN 1315844A

[22] 申请日 1999.6.16 [21] 申请号 99807404.7

### [30] 优先权

[32]1998. 6. 17 [33]IL [31]124965

[86] 国际申请 PCT/IL99/00331 1999.6.16

[87] 国际公布 WO99/65384 英 1999.12.23

**[85]进入国家阶段日期** 2000.12.15

**[71] 申请人 奥森斯有限公司**

地址 以色列提拉特哈卡梅尔

[72]发明人 伊利亚·非尼

**[74] 专利代理机构** 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

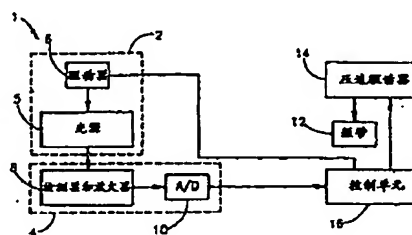
代理人 马 浩

权利要求书4页 说明书15页 附图页数5页

**[54]发明名称** 血液成分的非创伤性光学测量

[57] 摘要

将一超过收缩压的压力施加到病人的血液灌注肉性介质上。该压力在不会使肉性介质产生不可逆变化的时间段内引起血流暂时停止状态。解除超过收缩压的压力以产生过渡血流状态,并以正常血流结束。测量至少分为在时间上独立进行的两个阶段,并且其中至少有一个阶段选择在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内。在该至少两个阶段内,采用光学非创伤性测量至少可以成功地测量出一种血液成分的浓度,并且可获得各浓度值。



ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

**BEST AVAILABLE COPY**

## 权 利 要 求 书

1. 一种用于确定病人血液中至少一种物质的浓度的无创伤性光学测量方法, 该方法包括以下步骤:

(a)对具有正常血流的病人的血液灌注肉性介质施加一超过收缩压的压力, 从而引起血流在一停止时间段内处于血流暂时停止状态, 其中该停止的时间段不足以使肉性介质中发生不可逆变化;

(b)解除超过收缩压的压力, 从而出现过渡性血流状态, 并最终形成正常血流;

(c)选择至少两个在时间上独立的测量段来对血液灌注肉性介质进行光学测量, 以使该介质的光响应在所述至少两个测量段内彼此明显地互不相同, 其中所述至少两个测量段中的至少之一选择在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内;

(d)对所述至少两个测量段依次进行测量, 每个测量段包括以不同波长的入射光进行的至少两次测量; 以及

(e)针对所述至少两个测量段中的每一次测量确定相应的所述至少一种物质的浓度值, 分析所确定的值并获得所述浓度的校正值。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少两个测量段均选择在包括所述血流暂时停止状态和所述过渡血流状态的时间段内。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少两个测量段中的之一选择在正常血流状态。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述选择至少两个测量段包括以下步骤:

-通过检测与血液已发生一预定阈值变化的光响应相关联的至少一种光学特性, 和检测其变化对应于一时间函数的特性, 区分正常血流与血流暂时停止状态。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述至少一种光学特性代表血流灌注介质的光传输。

6. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述至少一种光学特性代表血

流灌注介质的光反射。

7. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述至少两个测量段之间的阈值差约为 5%。

8. 根据权利要求 1 的方法, 该方法还包括以下步骤:

-进行至少一个附加的测量段, 以对所获得的结果进行统计处理。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其中对所确定的浓度值的分析包括对从所述至少两个测量段中获得的结果进行比较和交叉验证。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述比较和交叉验证包括计算浓度的平均值并对标准偏差值进行统计处理。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中用于对通过 AC 技术获得的结果进行交叉验证。

12. 根据权利要求 1 的方法, 用于对所获得的结果进行交叉验证以校正 AC 技术。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中血流暂时停止状态的持续时间范围为一秒至几分钟。

14. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少一种物质为葡萄糖。

15. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少一种物质为血红蛋白。

16. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少一种物质为药物。

17. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述至少一种物质为胆固醇。

18. 一种用于确定病人血液中至少一种物质浓度的无创伤性光学测量方法, 该方法包括以下步骤:

(i)向具有正常血流的病人的血液灌注肉性介质施加超过收缩压的压力, 从而引起血流在一停止时间段内处于血流暂时停止状态, 其中该停止的时间段不足以使肉性介质中发生不可逆变化;

(ii)解除超过收缩压的压力, 从而出现过渡性血流状态, 并最终形成正常血流;

(iii)选择至少两个在时间上独立的测量段来对血液灌注肉性介质进行光学测量, 以使该介质的光响应在所述至少两个测量段内彼此明显地互不相同, 其中所述至少两个测量段中的至少之一选择在包括血流

暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内;

(iv)对所述至少两个测量段依次进行光学测量, 每个测量段包括以第一和第二波长的入射光进行的至少两次测量, 并检测介质在一预定时间段内的光响应;

(v)将在第一波长下检测到的光响应的对数确定为在第二波长下检测到的光响应的对数的函数; 以及

(vi)将浓度确定为所述函数的参量斜率.

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述对浓度的确定利用一线性衰减对数.

20. 根据权利要求 1 的方法, 其中病人的心脏暂时与生理系统分离, 并以一体外泵来响应血流.

21. 一种用于无创伤性确定病人血液中至少一种物质浓度的光学测量系统, 该系统包括:

- 一用于连接到病人的血液灌注肉性介质上的照射-检测装置, 该照射-检测装置设计成采用至少两种不同波长的入射光来照射介质, 检测被照射介质的光响应, 并产生其相应的数据;

- 一能够向具有正常血流的血液灌注肉性介质施加超过收缩压的压力的加压组件; 以及

- 一连接在所述照射-检测装置和所述加压组件之间的控制单元, 其中

所述控制单元操纵加压组件, 从而有选择地施加超过收缩压的压力, 并引起血流暂时停止状态出现, 该状态保持一定的停止时间, 该时间不足以使肉性介质内出现不可逆改变, 之后解除超过收缩压的压力, 以引起过渡血流状态出现, 并以正常血流结束; 以及

所述控制单元操纵照射-检测装置, 从而在至少两个时间上独立的测量段内进行光学测量, 以使该介质在所述至少两个测量段内的光响应彼此明显地互不相同, 并且所述至少两个测量段中的至少之一选择在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内, 控制单元响应代表被照射介质的检测光响应的所述数据以分析所述数据, 并确定血液中

所述至少一种物质的浓度。

22. 根据权利要求 21 的系统，其中所述照射-检测装置与病人的血液灌注肉性介质上的第一位置相连，并且所述加压组件与血液灌注肉性介质上的第二位置相连。

# 说明书

## 血液成分的无创伤性光学测量

### 发明领域

本发明属于非创伤性光学测量技术领域，并涉及用于确定病人血液内一种物质，如葡萄糖、血红蛋白、药物或胆固醇的浓度的方法。

### 发明背景

确定血液中化学组分的光学方法，包括能够表明各种血液成分的分光光度计测量是基于这些成分的已知光谱性能进行的。这些分光光度计测量可以在体外或体内进行。体外测量是有创伤性的，需要从身体上抽出血样并进行调查研究。目前这些测量变得不再流行，因为增加了注射的伤害性。

体内非创伤性光学测量根据不同的方法概念大致可分为两个大组。第一组被称为“DC测量技术”，第二组被称为“AC测量技术”。

按照DC测量技术所述，采用预定光谱范围的光来照射血液灌注组织的任何期望的位置，并且对该组织反射和/或传输的效应进行研究。尽管事实上这种技术具有相对较高的信噪比，但这种测量的结果取决于该组织(即皮肤、血液、肌肉、脂肪等)的所有光谱活性成分，因此它们还需要从探测到的信号中分离出“血液信号”的过程。另外，已知成分的比例关系依人的个体差异和时间的不同而变化。为了解决该问题，必须提供周期性的校正，即建立一种创伤性血液试验，因此将光学测量的DC技术归结为实际上是创伤性的。

AC测量技术将焦点集中在仅测量由预定波长范围内的光照射的血液灌注组织的“血液信号”。最终，实际测量的仅是从组织中获得的光反射或光传输信号中的随时间变化的成分。

AC测量技术的典型例子是公知的脉搏血氧定量法，其中从血液灌注组织中获得的光学信号的脉动成分用于确定动脉血的氧饱和度。换言之，被测组织在收缩和舒张时光吸收度不同被认为是由在收缩期从

动脉血管内泵入到组织中的血液引起的，因此与中央动脉血管内的血液具有相同的氧饱和度。这种方法不仅可确定氧饱和度，而且采用相似的方式还可确定动脉血液中其它化学组分的浓度。

这种 AC 测量技术的主要缺点与 DC 测量技术相比是具有相对较低的信噪比，特别是当个体的心输出较差，不足以提供适合于精确测量的脉动信号的情况下。

目前人们已提出了各种方法以增强个体的自然脉动信号，从而进行有效的非创伤性光学测量。

美国专利 4,880,055 公开了一种人工诱导血液脉动以用于脉搏血氧计的方法和装置。缠绕在测试点上游具有动脉的身体部分上的箍带适于向该身体部分施加一压迫脉搏，该压迫脉搏与正常血液脉搏同步。按照前面所述的 AC 技术的总体研究，从而有效地依据分光光度非创伤性测量来确定动脉血的氧饱和度。

美国专利 4,927,264 公开了一种测量静脉血中血液成分的非创伤性装置和方法。通过施加压力使静脉血流随时间而变化，使测量部分的近端在血压最小时具有峰值。

美国专利 5,638,816 公开了一种血糖监测系统，该系统根据可预计的周期模型在病人的血容量中诱发自主脉搏。在试验中，自主脉搏的诱导通过肉性介质使得动脉血流的周期发生周期性改变。通过主动诱发血容量的改变，可获得血量的调节规律，以得到更大的信噪比。这样做能够检测出浓度低于无创伤性系统可精确检测的最低值的血液成分。检测器通过肉性介质感应辐射，该检测器产生一种可表明被检测的辐射强度的信号。对电信号进行信号处理，以便分离出电信号中那些与血液的光学特性有关联的光学特性。

上述专利中公开的技术采用了人工诱发动脉或静脉血量变化的方法。由于上述每一种技术是在试验中针对特定血液的，它们均对人工施加的压力值有很严格的限制。这是由于不同的“干扰压力值”允许有不同类型的血流。这意味着对每种血流来说，有一种压力值将对一种特定的血流产生干扰(与其它类型的血流相比)。例如，当在近端身体

部分施加的人工压力值为 60mmHg 时, 静脉血流将受影响, 而该处的动脉血流将不受影响, 这是由于个体的舒张压一般高于 60mmHg. 明确地说, 所施加的人工压力不应超过使组织发生实质性变形的压力, 因为假设仅有血流的变化由光学仪器检测出, 而测量受同时发生的人工脉搏的影响. 但是, 如果这种人工诱发的脉搏引起组织的光学特性发生不可控制的变化, 则这些变化不能从作为测量目标的由血流波动引起的变化中区分出来.

### 发明概述

因此在本领域中需要对非创伤性测量血液化学成分的光学测量进行改进, 即提供一种新型的方法以同时具有光学测量 DC 和 AC 技术的优点, 并具有较高的信噪比.

本发明的主要思想是基于这样一种事实, 即当血流变化时, 血液肉性介质的光响应特性(即吸收和/或散射特性)也引人注目地发生变化. 本发明人已发现, 当使血流停止时, 血液灌注肉性介质(例如病人的手指)的光学特性立刻开始变化. 换言之, 一旦血流停止状态建立, 光学特性也引人注目地开始变化, 此时它们与正常血流时的肉性介质光学特性相比产生约 25 至 45% 的不同, 有时甚至达 60%.

因此, 通过至少采用两个时间上独立的测量段的方法可明显地提高光学测量的精度(即信噪比), 其中每个测量段包括至少两次采用不同波长入射光的测量. 在这两个测量段中, 介质的光响应基本上彼此互不相同. 至少应选择一种测量段, 在该测量段中测量受到影响. 该测量段或者为血流暂时停止, 或者为血流处于过渡状态.

因此, 在本发明的方法中, 建议通过检测与血液已发生一阈值变化的光吸收和/或散射相关联的至少一种光学特性, 其中所述光学特性与预定阈值相比发生了变化, 和检测其变化的特征对应于随时间变化的函数曲线, 来区分正常血流和暂时血流停止状态. 由于血液的光吸收和/或散射性能发生变化同时影响着光传输和光反射性质, 因此所检测出的至少一种光学特性可构成血液灌注介质的光传输或光反射.

因此, 本发明提供一种用于确定病人血液中至少一种物质浓度的



无创伤性光学测量方法，该方法包括如下步骤：

(a) 对具有正常血流的病人的血液灌注肉性介质施加一超过收缩压的压力，从而引起血流在一停止时间段内处于血流暂时停止状态，其中该停止的时间段不足以使肉性介质中发生不可逆改变；

(b) 解除超过收缩压的压力，从而出现过渡性血流状态，并最终形成正常血流；

(c) 选择至少两个在时间独立的测量段来对血液灌注肉性介质进行光学测量，以使该介质的光响应在所述至少两个测量段内彼此明显地互不同，其中所选至少两个测量段中的至少之一选择在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内；

(d) 对所述至少两个测量段依次进行测量，每个测量段包括以不同波长的入射光进行的至少两次的测量；以及

(e) 针对所述至少两个测量段中的每一次测量确定相应的所述至少一种物质的浓度值，分析所确定的值并获得所述浓度的校正值。

当然，也可以将所述至少两个测量段均选择在位于初始存在的和最后建立的正常流血状态之间，即处于包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内。但是，至少两个测量段的其中之一可选择在正常血流状态下。

进行光学试验的血液目标包括动脉、静脉和毛细血管内的成分。当施加超过收缩压的压力时，肉性介质内的血液暂时“停滞”，而当压力解除后，血液穿过介质自由流动。与采用现有技术，基于针对动脉或静脉血成分获得的浓度值相比，按本发明获得的浓度值被认为更有意义。

就其本性而言，本发明的方法和采用血液脉搏同时进行的测量方法相比简单且确保具有相对较高的信噪比。这归结于这样一个事实，即本发明能够通过采用两个或多个明显不同的振幅读数来确定未变化的血样的参数。

现有技术中还没有采用或提示采用上述方法。将 DC 和 AC 技术的原理结合起来实际上具有一个优点。确实，一方面，由于在人工产

生的最新提出的血流状态中获得的光传输或反射信号具有较高的振幅，因此本发明结合了 DC 技术。另一方面，该方法基于对至少两次测量的不同结果进行处理，这大致上类似于传统的 AC 技术。这种方法还有一个优点，即它几乎不受移动或其它与血液不相关的人为因素影响。

基于上述说明，血液灌注肉性介质在血流停止状态下的光学特性与正常血流相比有约 25%至 45%的差异，有时甚至为 60%。传统的脉动血氧测量方法利用光传输特性的波动，测出的上述差异范围约为 2%。根据本发明的方法测得的两次测量之间的阈值差约为 5%，这已清楚地表明该结果达到了本发明的目的，即根据这两次测量确定的浓度比采用脉动血氧技术获得的结果更可信。

由于新型方法能够获得差值彼此大于 60%的读数的光谱，因此，两个以上的测量段可选择成能够进行有效的测量，并且还能够对获得的结果进行令人满意的处理。另外，已发现该方法能够使从测量中获得的浓度值具有很高的相关性。因此，对浓度的确定可包括对从两个或多个测量中获得的结果进行比较和交叉验证。这种比较和交叉验证可包括计算浓度平均值和对标准差值的统计过程。在特定测量中的有关统计误差的信号对操作者或使用来说可能十分重要。

由新型方法获得的浓度值可也用于对通常的 AC 技术，例如脉动血氧计获得的结果进行交叉验证，即估计这些值的可靠性。

所述方法最好打算用于测量血液中存在的化学或生物物质的浓度，而不考虑它们的流动特性。但应该注意到，该方法也可以在提供有其它条件和考虑了近似值的前提下用于根据正常血液脉搏来确定血氧饱和度和/或其它参数。

本发明的方法可用于独立测量和校准打算获得类似数据并基于与血液脉搏同步测量的其它无创伤性方法，例如在医院的特护部门用于连续监视血液参数的方法。

根据本发明的另一方面，还提供一种用于无创伤性确定血液中至少一种物质浓度的光学测量系统，该系统包括：

10.10.10

- 一用于连接到病人的血液灌注肉性介质上的照射-检测装置, 该照射-检测装置设计成采用至少两种不同波长的入射光来照射介质, 检测被照射介质的光响应, 并产生其相应的数据;

- 一能够向具有正常血流的血液灌注肉性介质施加超过收缩压的压力的加压组件; 以及

- 一连接在所述照射-检测装置和所述加压组件之间的控制单元, 其中:

所述控制单元操纵加压组件, 从而有选择地施加超过收缩压的压力, 并引起血流暂时停止状态出现, 该状态保持一定的停止时间, 该时间不足以使肉性介质内出现不可逆改变, 之后解除超过收缩压的压力, 以引起过渡血流状态出现, 并以正常血流结束; 以及

所述控制单元操纵照射-检测装置, 从而在至少两个不同的时间进行光学测量, 以使该介质在所述至少两个时间的光吸收基本上彼此不同, 并且所述至少两个时间中的至少之一选择在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内, 该控制单元响应代表被照射介质的检测光响应的所述数据以分析所述数据, 并确定血液中所述至少一种物质的浓度。

#### 附图简要说明

为了理解本发明并看出本发明是如何实现的, 下面将结合附图描述优选实施例(这些实施例仅为非限定性的例子), 其中:

图 1 是本发明测量设备的主要部件的示意性方框图;

图 2 所示的曲线示出了血液的光传输特性的波动, 该曲线是将图 1 的系统施加到一肉性介质上通过实验获得的;

图 3 是本发明的方法中主要操作步骤的流程图;

图 4A 至 4D 以曲线方式示出了各种实验结果; 以及

图 5A 和 5B 以曲线方式示出了采用本发明分别在体内和体外相应获得的实验结果。

#### 优选实施例的详述

参见图 1, 图中示出了用于实现本发明的方法的一种测量设备 1

的主要部件。设备 1 一般包括这些主要的结构部分，即照射组件 2 和检测组件 4。

照射组件 2 包括多个(阵列)与合适的驱动机构 6 相连的光源 5。该光源产生在测量位置穿透组织的入射光照射。

检测组件 4 包括一个或多个检测器 8(通常配备有放大装置)，该检测器可调节成或检测传输通过组织的光，或检测该组织散射(反射)的光，如本例那样，并且产生代表该组织的数据。传输或反射的信号构成被照射介质的光响应。采用合适的模数(A/D)转换器 10 来处理所产生的数据，从而提供检测组件 4 的数字输出。

设备 1 还提供一加压组件，该加压组件包括一箍带 12 和一压迫驱动器 14，所述箍带可以是任何公知的合适类型，用于连接到病人的肉性介质(例如他的手指)上，所述压迫驱动器对箍带 12 下的病人组织位置施加压力。压迫驱动器 14 也可以为任何公知的类型，例如象本申请的共同受让人所拥有的在审查中的申请所公开的那样。

十分值得注意的是，所述技术可以是向肉性介质上的第一位置施加压力，同时在第一位置的顺血流方向向下的第二位置进行测量。例如，将箍带 12 调节成位于病人的手腕或手掌上，而照射/检测组件位于病人的手指处。

控制单元 16 连接在照射组件 2 和检测组件 4 之间，并与压迫驱动器 14 连接(即与加压组件连接)。这样控制单元 16 响应检测组件 4 的输出。应注意，尽管没有具体示出，该控制单元 16 可以是一个计算装置，具有公知的功能，如具有存储器、处理器、同步器、显示器等。由合适的能够分析所接收到的检测组件的输出和确定病人血液中一个或多个所期望的参数的软件来对处理器进行预编程。

测量装置的所有上述部件的结构和操作本身是公知的，因此除下述内容之外不需进行更具体的描述。控制单元 16 选择操纵加压组件，以便向箍带 12 下的肉性介质施加超过收缩压的压力，并且解除压力，从而操纵照射/检测组件，在血流的不同状态下进行测量，如后面将详细描述的那样。

图 2 所示的曲线图 G 示出了将设备 1 施加到病人的血液灌注肉性介质上获得的实验结果。曲线图 G 示出了在向血液灌注肉性介质施加超过收缩压的压力情况下血液的光传输特性是如何变化的。在该特定例子中，传输特性被称为相对传输，即传输任意单元或 T(A.U.)。

压力的施加开始于  $T_{\text{开始}}$  时刻，并保持一段时间，如在该时间内不引起肉性介质内发生不可逆变化(例如 4 秒)。压力在  $T_{\text{解除}}$  时刻解除。在开始施加超过收缩压的压力之前一直进行相对传输测量。观察由 A, B, C, D 和 E 代表的血流不同状态。

状态 A 为施加超过收缩压的压力之前的正常血流状态。如图所示，该状态的特征是具有标准的血流相对光传输波动值。

状态 B 开始于  $T_{\text{开始}}$  时刻(当压力刚施加时)，并在超过收缩压的压力实际施加的一短时间  $T_B$  内(约 0.5 秒)存在。在该时间内的测量应不考虑，因为移动和/或其它人工因素产生的不可避免的影响会引起光传输的非单调波动。

状态 C 为血流暂时停止状态，该状态持续一段时间  $T_C$ ，该时间  $T_C$  在确定为  $(T_{\text{开始}} + T_B)$  的时刻至  $T_{\text{解除}}$  时刻之间。当处于时间  $T_C$  时，观察血液相对光传输的上升曲线(或取决于入射波长为下降曲线)，该曲线达到其最大值，并可持续约 2~5.5 秒(总的来说为 1 秒至几分钟)。

很显然，当超过收缩压的压力施加到身体的近端部分时，在测量精确区域(即检测器的位置)和靠近检测器近端的相邻区域之间具有足够的空间使血液再分布。例如，如果检测器位于指尖，而超过收缩压的压力施加到手掌上，则在指尖和施加压力的边缘之间具有足够的空间来从一个地方到另一地方“压迫”血液。

状态 D 是血流过渡状态，出现在超过收缩压的压力解除之后。该状态开始时具有一点延时  $T_d$ (近似为 0.5 秒)，即该状态开始于由  $(T_{\text{解除}} + T_d)$  确定的时刻。在状态 D 下的时间段  $T_D$  内，血液的相对传输单调下降，直到它达到正常血流的特征值。该时刻在图中标记为  $T_{\text{结束}}$ 。

当光传输变化变得有周期性并达到最小(约 2%)时检测状态 D 的结束和状态 E 的开始。状态 E 是正常血流状态，类似于状态 A。

为了实现本发明的方法，应保证至少有两个时间上独立的非创伤性测量段是有效的。该两个测量段可出现在下述血流状态中：A 和 C；C 和 C；C 和 D；D 和 D；C 和 E；D 和 E。换言之，至少两个测量段中的至少之一总是出现在血流暂时停止的状态 C 中，或是过渡血流状态 D 中，即在包括该两个状态( $T_C + T_D$ )的时间段内。

图 3 示出了本发明方法中一种可能的例子中主要操作步骤的示意性流程图。在该例中，两种测量分别出现在状态 C 和 D 中。最后执行下述操作步骤：

步骤 20: 通过在箍带 22 内产生压迫力而向人体的近端区域，如指尖施加约 220mmHg 的超过收缩压的压力。该操作步骤约持续 0.5 秒。

步骤 22: 当相对光传输的变化为单调的(随时间变化)并且为正时，使非创伤性光学测量的第一测量段在血流暂时停止状态(即状态 C)内。控制单元 16 启动测量。更具体地说，光源被开启，采用不同的波长照射指尖。检测、放大来自指尖的光信号，并且在将该光信号转换成数字形式之后传输给控制单元 16，在该控制单元处，信号被储存并进一步处理。在第一测量段(持续约 5 秒)，控制单元操纵维持箍带 12 处于压迫位置。

这样，在第一测量段通过不同测量(即采用不同波长)而获得的一些结果被储存成  $S_1(w, t)$ 。这里 S 为特定强度，w 为波长，t 为时间。以下面进一步描述的方式计算出例如血红蛋白的浓度值  $C_1$ 。

步骤 24: 控制单元 16 操纵加压组件以解除超过收缩压的压力。箍带 12 的压迫作用停止，并且在约 0.5 秒的短暂延时之后，血流在 5 秒内逐渐增加。

步骤 26: 控制单元 16 启动无创伤性测量的第二测量段，使之处于过渡血流状态 D。光源连续照射指尖，但压迫暂停。控制单元使检测器同步启动，以检测来自指尖的光信号，并且控制单元 16 接收数字输出  $S_2(w, t)$ 。以下面进一步描述的方式从  $S_2(w, t)$  中计算出血红蛋白的浓度值  $C_2$ 。

**步骤 28:** 现在, 控制单元 16 的处理器对例如依据统计分析对计算值  $C_1$  和  $C_2$  进行分析, 对计算值进行比较和交叉验证. 获得最终的浓度  $C$  并将其显示在控制单元 16 的显示器上.

可对第一测量段和第二测量段分别获得的结果  $S_1(w,t)$  和  $S_2(w,t)$  进行处理, 采用特定处理过程找到血液中  $k$  个物质的浓度  $C_1$  至  $C_k$ . 所述特定处理过程例如可包括以下组成部分:

如前面所示的那样, 一方面, 数据  $S_1(w,t)$  和  $S_2(w,t)$  均代表了肉性介质的光谱测量的多个读数. 另一方面, 这些数据均是变量  $w$  和  $t$  的函数, 这里  $t$  为时间,  $w$  为波长.

假设血液吸收光谱与随时间的变化可表示成:

$$S(w,t) = S_0(w) * \exp [-f(t) * S_1(w)]$$

这里  $S_0(w)$  为光谱强度的 DC(常量)成分,  $f(t)$  给出了随时间变化信号的形状,  $S_1(w)$  给出了光谱的 AC 部分(变量), 即

$$S_1(w) = \sum_k C_k \mu_k(w)$$

这里,  $\mu_k(w)$  为第  $k$  个成分的吸收系数(已知),  $C_k$  为欲求出的它的浓度.

$k$  成分的浓度如下式以相关单位(relative unit)给出:

$$\sum_k C_k = 1$$

为了重建所希望的浓度, 可导出下面简单的求解过程:

$$\text{Log} \frac{S(w,t)}{S^*(w,t_0)} = z(w,t) = \sum_k \mu_k(w) y_k(t)$$

这里  $y_k = [f(t) - f(t_0)] C_k$ ;  $S^*(w,t_0)$  是所谓的参考点(相对于 DC 值);  $y_k$  是与相应  $C_k$  成分对光学信号变化做出的贡献相关联的因子;  $z(w,t)$  是所测量的光学信号的 AC 成分的吸收函数. 存在  $N$  个未知的  $y_k$  值( $N \leq$  感兴趣光谱点的数量).

采用公知的最小平方法(称为“LS 法”),在按照下式可确定浓度值  $C_k$  之后可求出最合适的  $y_k$  值:

$$C_k = y_k(t) / \sum_k y_k(t).$$

应注意到,按照本发明的方法所述,可采用任何合适的数学求解过程来进行统计分析并重建希望的浓度。

也应注意到,上述技术指下述两种情况:

(1)至少两次测量中的其中之一在正常血流状态下进行,而另一次测量在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的期间内进行(排除两个短暂的时间段,即当开始以机械方法施加超过收缩压的压力时和停止施加该压力而引起非单调波动时);

(2)至少两次测量均在包括血流暂时停止状态和过渡血流状态的时间段内进行(类似地,排除当施加超过收缩压的压力时和停止施加该压力时的短暂时间段)。

本发明人已发现,允许进行测量的血流暂时停止状态(状态 C)的持续时间取决于多种因素,并且可以近似在施加超过收缩压的压力之后 0.5 秒至几分钟的时间内可观察到。如果光响应(即传输或反射)的变化超过 20%,则血流暂时停止状态可缩短至 2-3 秒,之后应解除超过收缩压的压力。

可在过渡血流状态(状态 D)时间内进行其它测量,该状态在超过收缩压的压力解除之后出现(由于动作的机械特性会存在一个较短的延时),并一直持续到正常血流建立。过渡血流状态的持续时间例如取决于所测量的肉性介质的体积,并且例如可持续 5 至 6 秒。在正常血流状态下进行的无创伤性光学测量可持续时间更长,但约 2 至 5 秒就足够了。

上述数据是通过测量构成肉性介质的指尖而给出的。当然,如果考虑身体的其它部分,例如更容易实现血流暂时停止的手掌或脚指,则可能会出现偏离。感兴趣的物质可以是葡萄糖、血红蛋白、药物、



胆固醇等。

本发明的方法实际上存在有所谓的“阻塞-释放”(OR)测量技术。为了有助于更好地理解本发明的有益特性,应考虑下列情况。

血氧饱和度定义为氧基血红蛋白容量与血液单位容量内血红蛋白总量之比。假设在血液中仅存在两种类型的血红蛋白,即氧基血红蛋白和减少的血红蛋白,则可以采用传统的脉动血氧计来确定血氧饱和度。该方法采用了光传输信号的所谓“自然脉动”成分。通过合适的信号处理技术确定的所检测信号的纯自然基于脉动的信号成分通常被称为所检测信号的“AC 成分”,其中它自身的整个传输信号被称为所检测信号的“DC 成分”。

在脉动血氧计中进行的传输测量同时在两种不同的波长下进行,例如  $L_1=760\text{nm}$ ,  $L_2=940\text{nm}$ , 这里氧基血红蛋白和血红蛋白的光吸收性在两种所选波长下存在明显的不同。可获得两对 AC 和 DC 成分。一般来说,由  $(\text{AC}/\text{DC})_{L_1}/(\text{AC}/\text{DC})_{L_2}$  定义的比率  $R$  为血氧饱和度的值。例如,  $L_1$  和  $L_2$  采用上述值时,比率  $R$  等于 0.69,这相应于血氧饱和度为 97%(即正常动脉血液饱和度)。

下面的例子证明了本发明的方法能够确定一种与上述比率  $R$  意义相同的新值,但本发明的方法采用了阻塞-释放(OR)技术的理论。这种信号处理的方法可用于通常所用的脉动血氧计和 OR 技术中,可称其为“参量斜率”(PS)方法。

#### 例 1

测量在真正的传输期间,在两种波长为  $L_1=760\text{nm}$  和  $L_2=940\text{nm}$  下进行约 85 秒。出于该目的,采用通常所用的发射峰(radiation picks)在 940nm 和 760nm 的 LEDs。

整个测量过程由单一的四秒标准脉动测量间隔和七个连续 OR 时间段组成。可获得作为时间函数的传输对数。该传输对数显示在图 4A 中,图中示出了分别对应于波长  $L_1$  和  $L_2$  的两个曲线  $P_1$  和  $P_2$ 。

如图 4B 所示,在下一阶段,在整个时间间隔内(即 85 秒)描绘出波长为  $L_2$  的传输对数〔即  $\text{Log}(L_2)$ 〕与波长为  $L_1$  的传输对数〔即

$\text{Log}(L_1)]$  的参量斜率 PS. 换言之, 曲线 PS 是  $\text{Log}(L_2)$  对  $\text{Log}(L_1)$  的线性函数. 为了确定该线性函数, 例如可采用已知的线性回归运算.

在该例的特定波长和时间参数下, 求出 PS 为 0.69. 在七个 OR 时间段的每个时间段内确定 PS 值, 并且甚至仅在每个阻塞和释放时间段内确定 PS 值. 所求得的所有 PS 值的平均值在 0.69 左右. 该结果显示在图 4C 和 4D 中.

图 4C 所示的曲线  $P'_1$  和  $P'_2$  仅示出了分别对应于波长  $L_1$  和  $L_2$  的作为时间函数的传输对数的脉动成分. 这些曲线  $P'_1$  和  $P'_2$  在整个测量的第一个四秒内已存在.

图 4D 所示的曲线 PS' 是从曲线  $P'_1$  和  $P'_2$  中获得的, 展示了在整个时间间隔内 (即 85 秒) 波长为  $L_2$  (760nm) 的传输对数与波长为  $L_1$  (940nm) 的传输对数之比. 求得的 PS' 为 0.69.

这样, 采用针对脉动成分通常所用的过程来确定比率 R 可得到相同的结果. 在每个处理阶段进行适当的预处理可提高 PS 测定值的精确度. 这种预处理过程例如可以是信号低通数字滤波.

可以看到, PS 参数的平均值与 R 参数相同. 这意味着也可采用 PS 参数来确定血氧饱和度.

确定血氧饱和度的 OR 方法论与脉动法相比的优点是显而易见的. 当然, 不能采用具有明显脉动信号的点, 并且 OR 信号观察得越多越有可能获得期望的结果.

有时会出现脉动信号太弱, 以致于不能检测到的情况, 这种情况出现在麻醉、震动、低压、低温和其它危及生命安全的临床现象的脉搏中. 这种情况最普遍的例子与心脏手术有关, 此时病人的心脏与生理系统暂时分离, 仅由体外泵响应血流. 在这种情况下根本不能检测脉动成分, 仅有 OR 技术可为医师提供血氧饱和度值.

显然, 上面描述的方法可类似地用于确定葡萄糖、血红蛋白、药物和用于其它分析, 仅需改变入射光的波长范围即可.

实验结果已示出, 血液的光学性能可通过阻止血液流动来有效调节. 不仅在血流处理的时间段内可观察到血液光学性能的变化, 而且

可以观察到进展持续时间更长(持续超过 1 分钟)的光传输过程的变化。这些变化不必引起体积改变,而更象是基于非体积改变的,并且可从这些变化中得到多种信息。

下面的两个例子示出了分别从体外试验(在具有刚性玻璃壁的透明小玻璃管中进行)和体内试验(在病人的指尖上进行)中测量的光传输。这些测量采用相同的光学设备。

### 例 2

采用蠕动泵将所有人体血液泵入到带有刚性玻璃壁的透明玻璃管中。血液流动阶段之后,在不同波长下的光传输效果立即开始变化。图 5A 示出了分别对应于波长为  $L_1=660\text{nm}$ ,  $L_2=950\text{nm}$  和  $L_3=1300\text{nm}$  的三条曲线  $H_1$ ,  $H_2$  和  $H_3$ 。血液重新开始流动后,传输值回到其初始水平。

应注意到,如果玻璃管的壁是挠性的,这实际上存在着体积改变模式,则在上述所有波长下传输水平会逐渐下降。但是,避免体积改变会产生十分奇特的传输特性,其中光传输曲线在不同的波长下,在一定时间内会发生各种不同的变化。

### 例 3

为了使血流停止,在病人的上肢施加超过收缩压的压力。观察类似于前面描述的体外实验的传输性能模型。图 5B 示出了分别对应于波长为  $L_1=660\text{nm}$ ,  $L_2=950\text{nm}$  和  $L_3=1300\text{nm}$  三条曲线  $H'_1$ ,  $H'_2$  和  $H'_3$ 。

已发现在不同波长时的传输变化时间常量和这些变化趋势十分类似。另外还发现,结果与加压的位置无关,并且与加压位置在手指上部、手腕还是在上肢无关。

这样,本发明的优点不言而喻。的确,所有上述实验已显示出,超过收缩压的压力的应用触发了血液内部的非体积变化机制。这种机制导致血液的光学性能连续地、逐渐地发生变化。这些变化在施加使血流停止的压力之后立即(或者在施加压力之后不久)可以观察到并记录下来。这些变化的结果不依赖于测量位置处瞬时的与组织相关的局部变化。这些变化可认为是单独与血液相关的一部分,并且可用于确定

各种与血液相关的参数。

本领域的普通技术人员很容易理解，可以在不脱离这里和权利要求书限定的保护范围的基础上对前面所举例的优选实施例进行各种修饰和改变。在后面的方法权利要求中，用于代表权利要求步骤的特征仅为了方便而采用，而不适用于限定进行所述步骤的任何特定顺序。

# 说明书附图

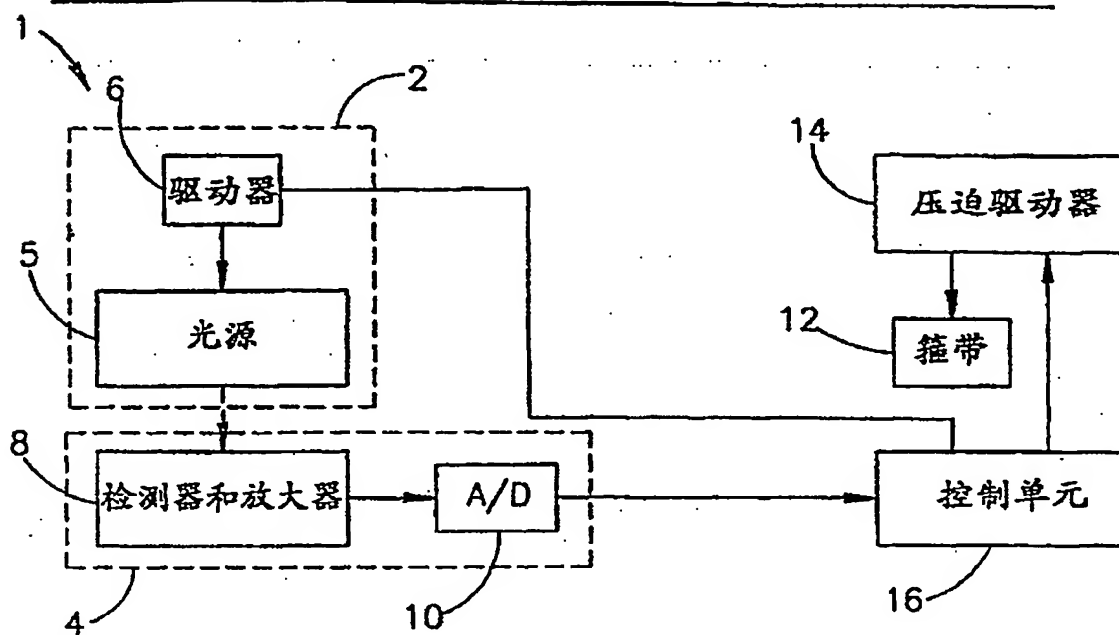


图 1

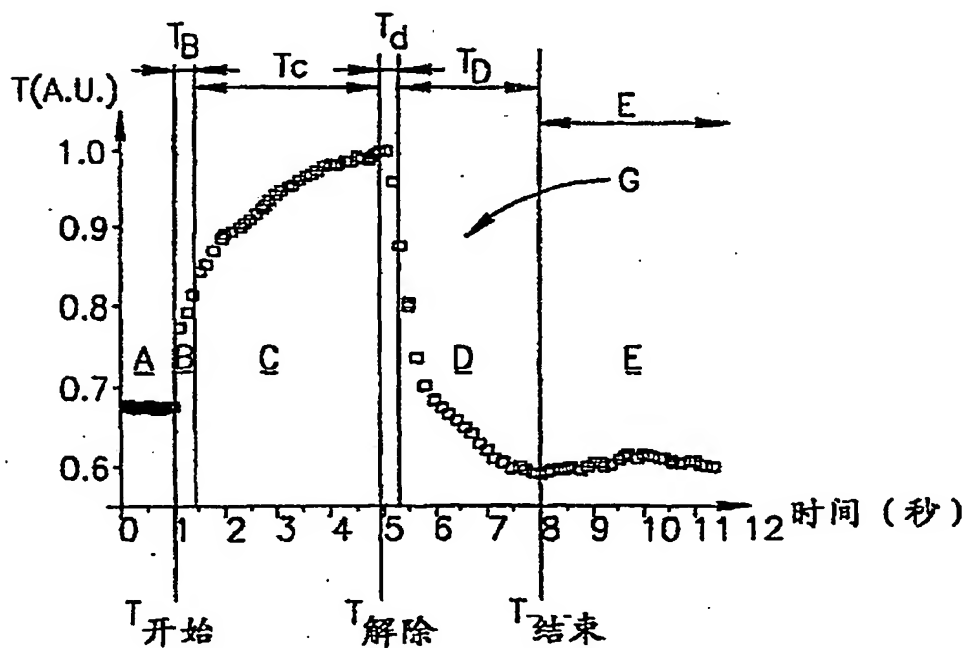


图 2

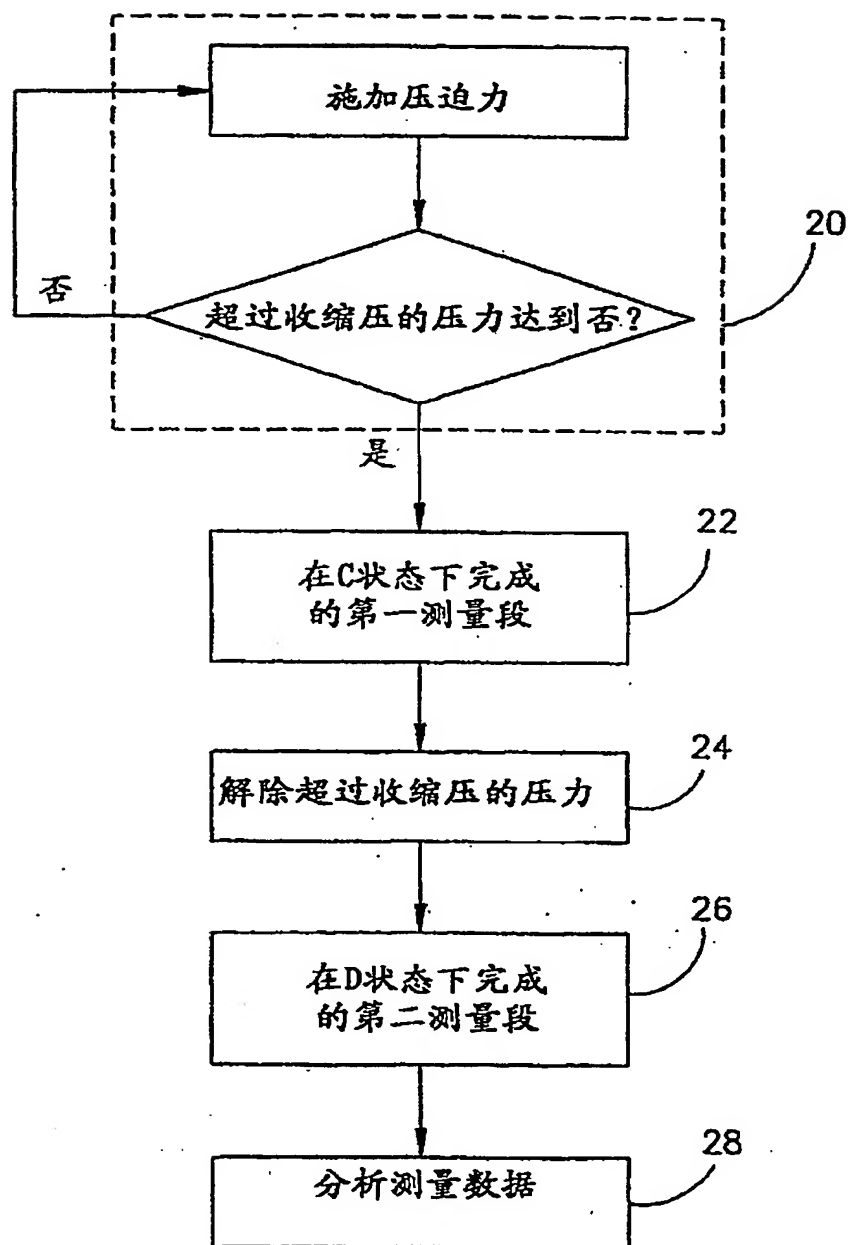


图 3

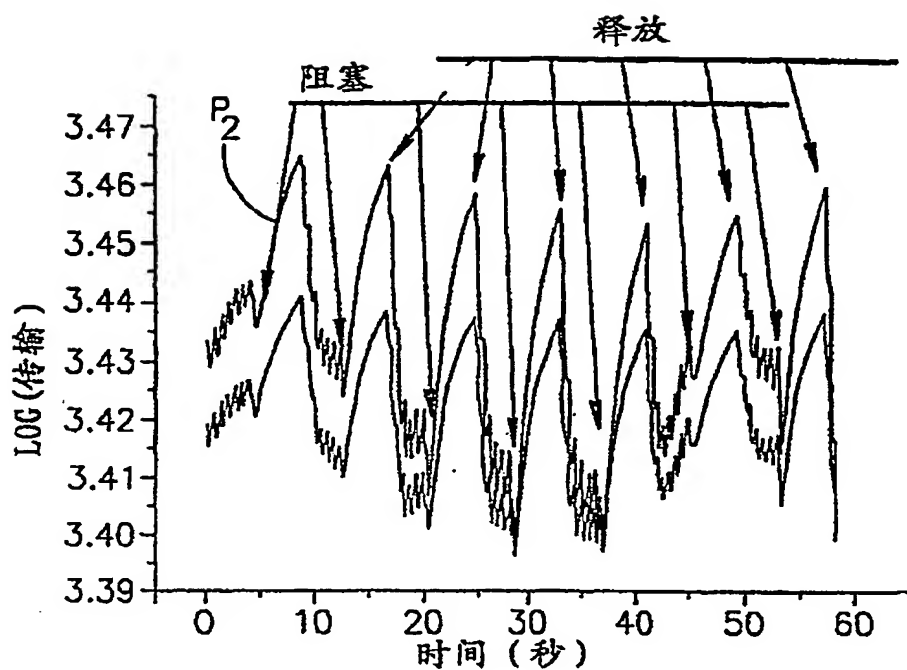


图 4A

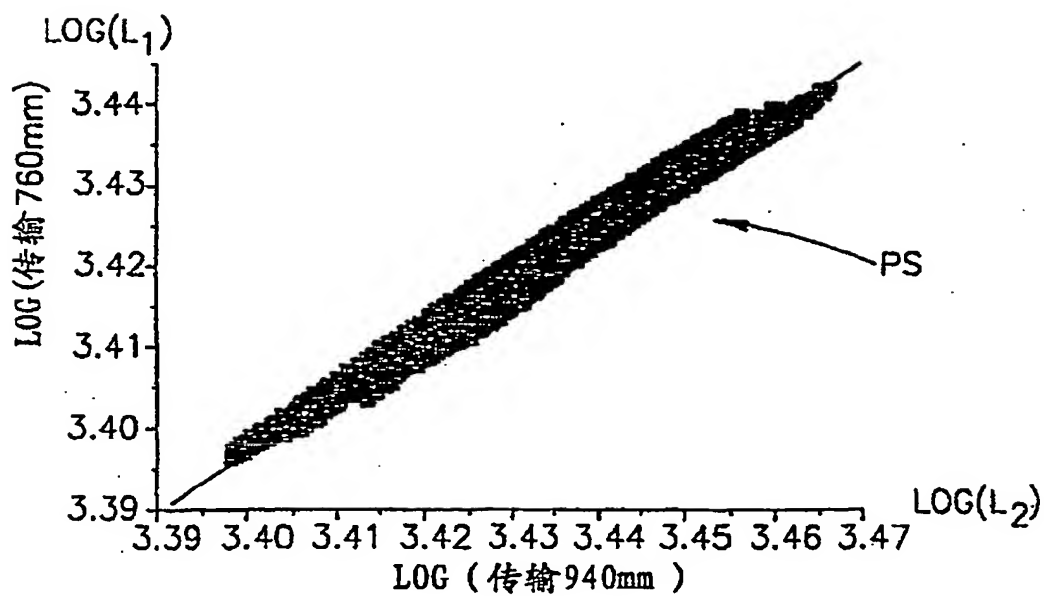


图 4B

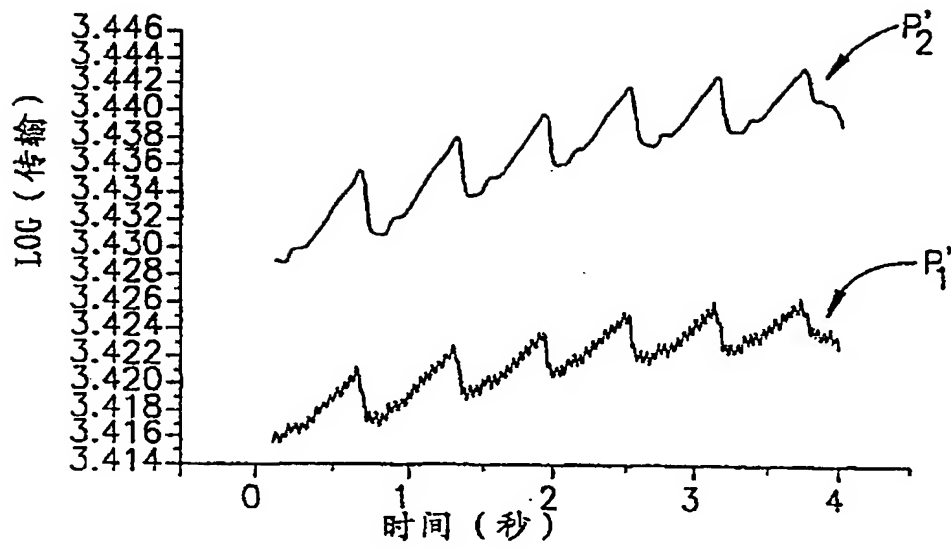


图 4C

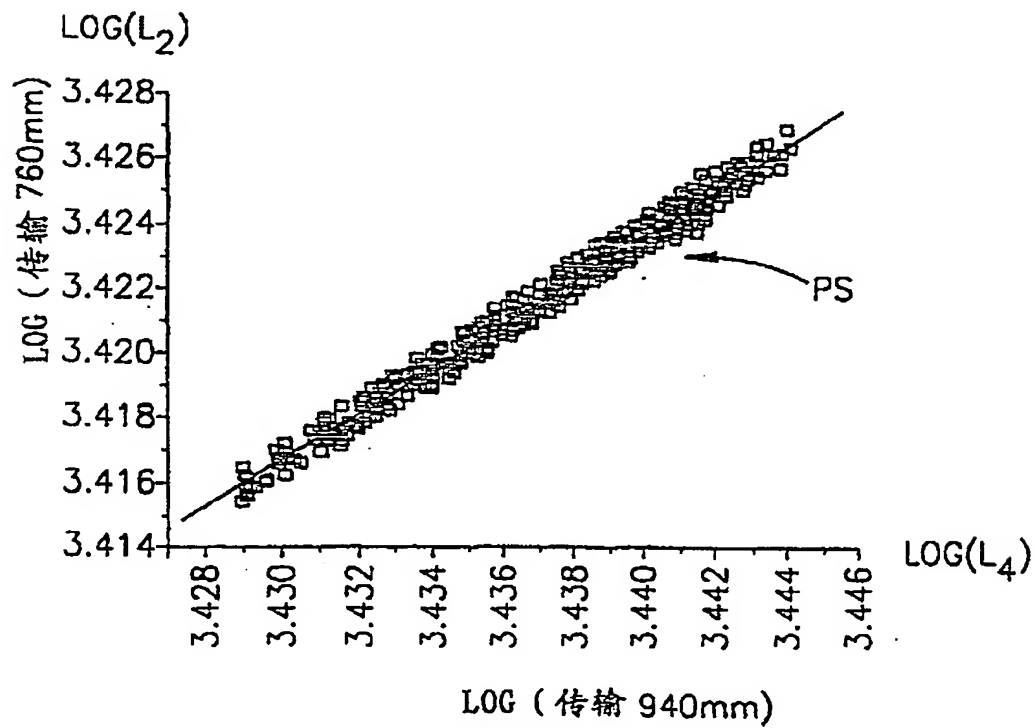


图 4D



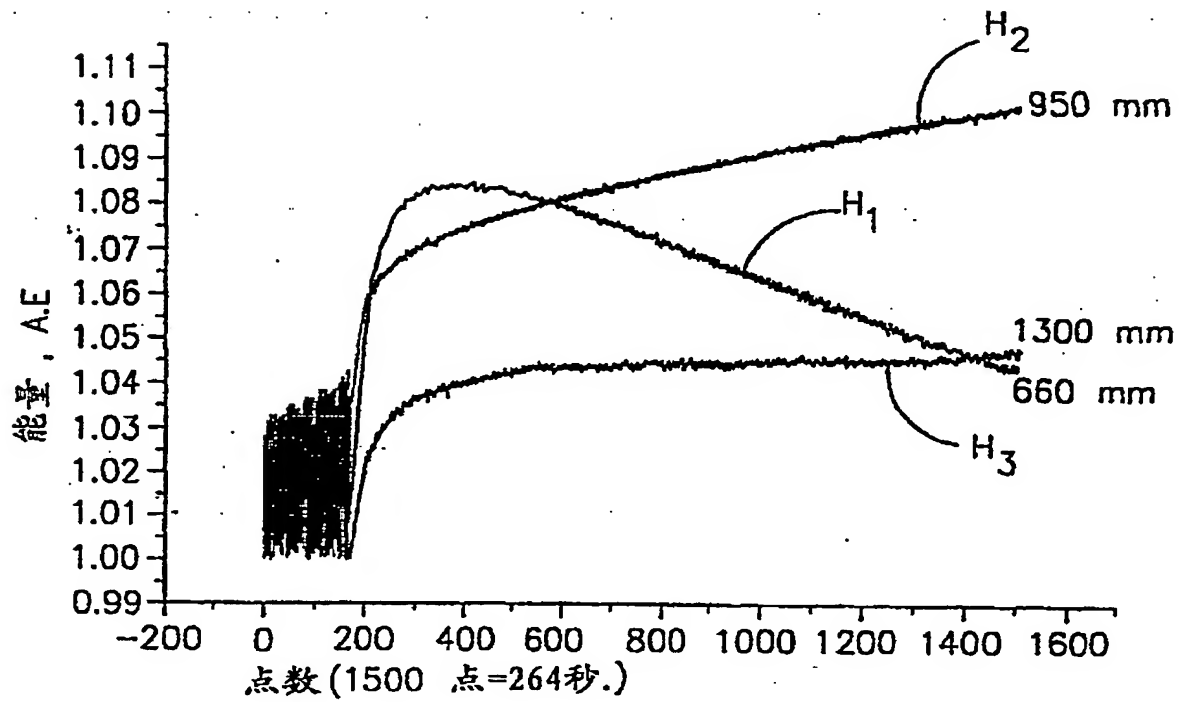


图 5A

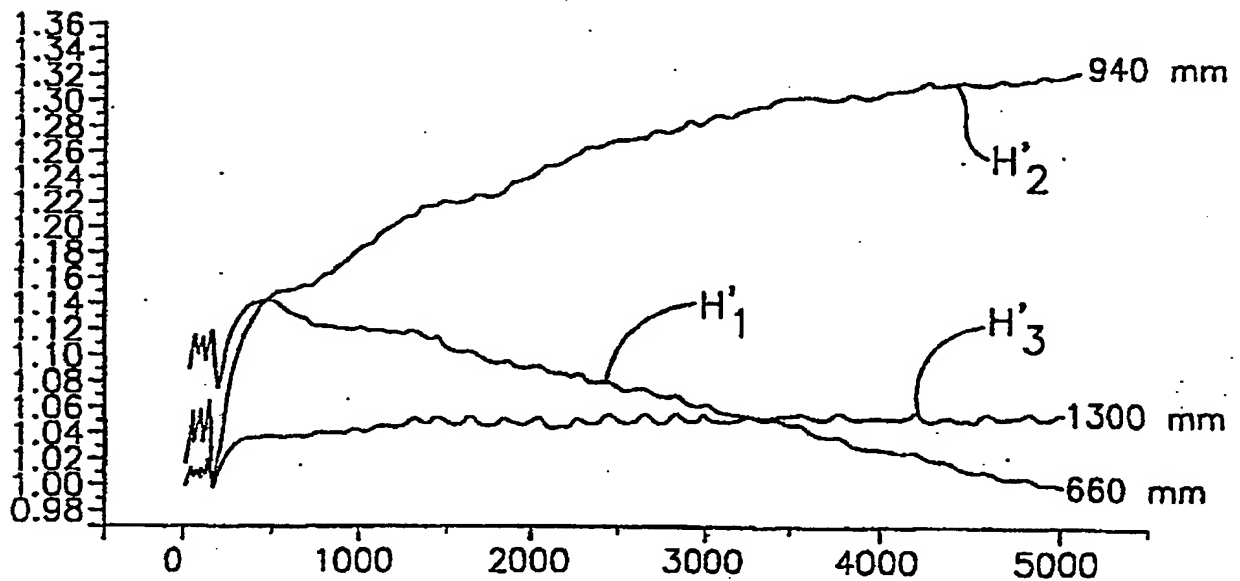


图 5B

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**